

## ヘパリン製剤等に関する経緯等について

平成20年4月22日

厚生労働省医薬食品局

## 1 経緯の概要

- (1) 米国FDAによれば、米国において、昨年12月以降、米国バクスター社製のヘパリンナトリウム製剤投与後にアレルギー反応等の副作用症例の発生の増加<sup>(注1)</sup>が認められたことから、本年1月以来、対象を拡大しつつ米国バクスター社製ヘパリンナトリウム製剤が自主回収されている。なお、米国バクスター社製ヘパリンナトリウム製剤は、日本には輸入されていない。

(注1) FDA主催のヘパリンに関する国際会合(4月17、18日開催)の資料によれば、本年1月1日から3月31日までに771件の副作用報告(うち97%は米国国内からの報告)があり、うち346件が重篤、81名が死亡とされている。また、米国の副作用報告の大部分は、大量のボラス投与(迅速な作用を期待して静脈内に高用量の薬物を短い時間で投与する方法。本件では、5,000~50,000単位のヘパリンを数分で投与。)によるものとされている。(参考参照)

- (2) 日本においてはヘパリンナトリウム製剤による副作用報告の増加は認められていない<sup>(注2)</sup>が、扶桑薬品工業(株)、(株)大塚製薬工場及びテルモ(株)(以下「3社」という。)が製造販売しているヘパリンナトリウム製剤<sup>(注3)</sup>は、米国バクスター社の原薬を製造している米国ウィスコンシン州のScientific Protein Laboratories, LLC(以下「米国SP L社」という。)で製造されたヘパリンナトリウム原薬が使用されていたことから、以下の対策を実施した。

- ①厚生労働省は、平成20年3月7日、3社に対し、当該製剤の使用に際し、ショック、アナフィラキシー様症状等の副作用に十分注意するよう医療機関への情報提供を指示した。3社は、この指示を受け、3月8日より順次、医療機関への情報提供を実施した。
- ②3社は、予防的な対応として、3月8日より、順次自主回収(クラスⅡ)を実施した。
- ③厚生労働省は、3月10日、都道府県及びヘパリン製剤等(ヘパリンナトリウム製剤、ヘパリンカルシウム製剤、ダルテパリンナトリウム製剤、パルナパリンナトリウム製剤及びレビパリンナトリウム製剤)の製造販売業者に対して、ヘパリンナトリウム製剤等の品質の確保及び安全性に関する情報の収集・提供の徹底について指示した。

(注2) ショック及びアナフィラキシー様症状の副作用については、従来より、添付文書の重大な副作用の欄に記載し、注意を喚起しているところである。

(注3) 扶桑薬品工業(株)の一部のロットの製品は、米国SPL社以外のものを使用しており、自主回収の対象となっていないものがある。

(3) 3月6日、FDAにより、バクスター社製ヘパリンナトリウム製剤に使用された精製ヘパリンにヘパリン様物質が混入していること及び当該不純物を検出するための検査方法が示され(参考参照。なお、試験方法は4月8日に更新。)、その後、米国、ドイツ、イタリア等で、不純物が検出された原薬及びそれらの原薬を使用した製剤の回収が行われている。

## 2 ヘパリン製剤等の安全性及び自主回収に関する各国の情報について

### (1) ヘパリンナトリウム製剤について

#### ①副作用の発現状況について

- ・この問題の発端となった米国における米バクスター社製ヘパリンナトリウム製剤及びドイツ Rotexmedica 社のヘパリンナトリウム製剤以外には、副作用発生増加の報告はない。
- ・日本においても、国内企業が副作用発生の傾向の変化について医療機関より聞き取り調査を行った結果、これまでのところ増加は認められていない。

#### ②副作用の原因究明について

- ・米国FDA及び米バクスター社が、ヘパリンナトリウム原料(精製ヘパリン)から検出された不純物は「高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸」である旨発表。
- ・米国において、当該不純物とアレルギーとの因果関係について、基礎試験等で検討中。

#### ③不純物の検出による自主回収等について

- ・各国で米国FDAが示す検査法により不純物の検査が行われ、米国SPL社及び中国SPL社以外のヘパリンナトリウム原薬(精製ヘパリン)からも不純物が検出され、ロット単位で自主回収されている(注4)。

(注4) 米バクスター社のヘパリンナトリウム製剤については、検査法が示される以前から米国内で全ロットが自主回収されており、現在も販売は再開されていない。

- ・国内では、厚生労働省の指示により各企業が検査を実施したとこ

ろ、これまでに出荷された製剤の原薬からは不純物は検出されていない<sup>(注4)</sup>。

(注4) 国内輸入業者が保管していた独CKW社製の原薬から不純物が検出されたが、製剤の製造開始前であった。

#### ヘパリンナトリウム製剤・原薬の主な回収事例

	製剤メーカー	精製ヘパリン製造メーカー	備考
米国	バクスター社	米国SPL社、中国SPL社	1/17～一部ロット 2/28～全ロット
	B.Braun社	米国SPL社	3/21～不純物検出ロットのみ
	Covidien社	米国SPL社	3/28～不純物検出ロットのみ
欧州	独 Rotexmedica社	中国Yantai社	3月上旬～副作用発生ロット 及び不純物検出ロットのみ
	仏 Parpharmans社	中国Yantai社	3/21～不純物検出ロットのみ
	—	伊Opocrin社	3/14～不純物検出ロットのみ
	—	伊Biofer社	3/21～不純物検出ロットのみ
豪州	Astra Zeneca社	(不明)	3/26～不純物検出ロットのみ
日本	3社	米国SPL社	3/8～全ロット(不純物検出なし)

#### (2) ヘパリン関連製剤(低分子ヘパリン、ヘパリンCa)について

- ・日本においては、厚生労働省の指示に基づき各企業が原料とされた精製ヘパリン等について検査を実施。これまでに出荷された製剤に使用された精製ヘパリンからは「高度に硫酸化されたコンドロイチン硫酸」は検出されていない<sup>(注5)</sup>。

(注5) 国内製造販売業者が保管していた中国SPL社製ダルテパリンナトリウム原薬の製造に使用された精製ヘパリンから不純物が検出されたが、製剤の製造開始前であった。

- ・海外においては、イタリア等において、不純物が検出された精製ヘパリンを原料としていたエノキサパリンナトリウムが自主回収された例がある以外には、回収事例は報告されておらず、また、副作用発生増加は報告されていない。

ヘパリン製剤に関する国際会議 (FDA 主催、2008 年 4 月 17 日～18 日) 資料抜粋

○ 米国における経緯

## US Heparin Timeline Initial Reports

---

**November 19, 2007**

**St. Louis Children's Hospital reported the first allergic type reactions in pediatric dialysis patients.**

**January 4, 2008**

**FDA notified of four allergic reactions in three dialysis patients during the previous three months at the St. Louis Children's Hospital.**

## US Heparin Timeline January

---

**January 7, 2008**

- **Missouri Dept. of Health notified CDC of allergic-type reactions in pediatric hemodialysis patients.**
- **CDC solicited reports nationwide via the hemodialysis clinic listserve.**

**January 9, 2008**

**CDC notified FDA of possible association between Baxter heparin and allergic reactions at dialysis centers.**

**January 17, 2008**

**Baxter issued "urgent" voluntary recall for 9 lots.**

## US Heparin Timeline February (Cont.)

---

**February 20, 2008**

**FDA initiated inspection of Changzhu SPL, the supplier of heparin API to Baxter**

**February 28, 2008**

- **Baxter press conference to expand recall**
- **FDA issued Public Health Update**
- **FDA posted Changzhou SPL 483 report to website**

## US Heparin Timeline February

---

**February 8, 2008**

**CDC published in MMWR, "Allergic Reactions Among Patients Undergoing Hemodialysis - - Multiple States, 2007-2008"**

**February 11, 2008**

- **Baxter issued news release, "update on heparin reactions"**
- **FDA issued Public Health Advisory**

## US Heparin Timeline

### March

---

**March 5, 2008**

**FDA reported preliminary analytical findings of "heparin-like compound"**

**March 6, 2008**

**FDA posted screening test methods (NMR and CE) to website**

## US Heparin Timeline

### March (Cont.)

---

**March 14, 2008**

- **FDA received commitments from manufacturers who currently supply the US market to test all their heparin API using the testing methodologies recommended on the FDA website**
- **Changzhou SPL added to the existing import alert list**
- **FDA issued an import bulletin**

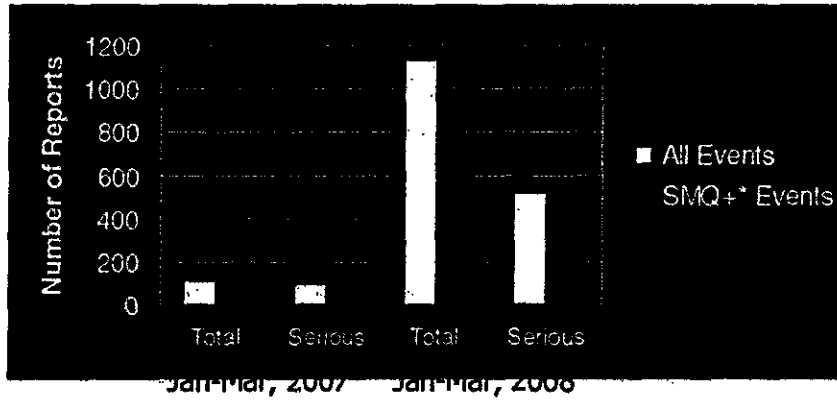
**March 28, 2008**

**Invitations sent out for the International Meeting**

**[Back](#)**

### Number of Heparin-Associated Reports Received at FDA January 1-March 31

Duplicates have not been removed

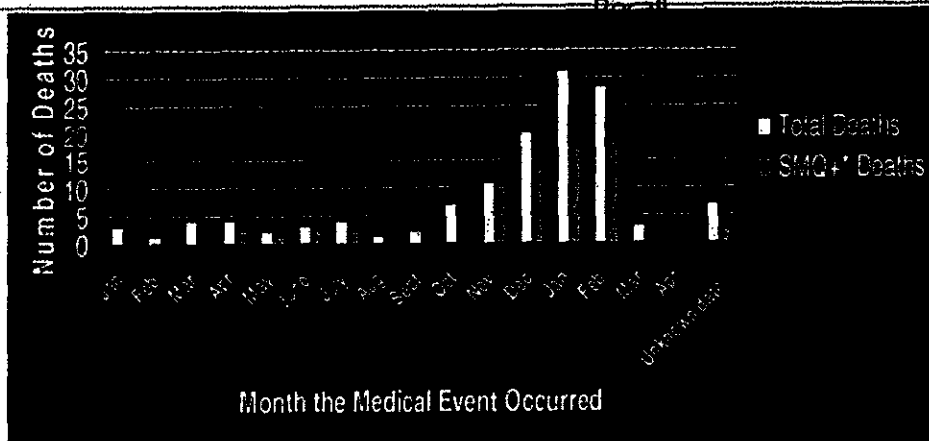


\*SMQ+ means events that included one or more allergic and/or hypotensive symptom(s)

### Heparin-Associated Deaths by Month of Event: 2007-2008

Received to AERS 1/1/07-4/13/08  
 Duplicates have been removed

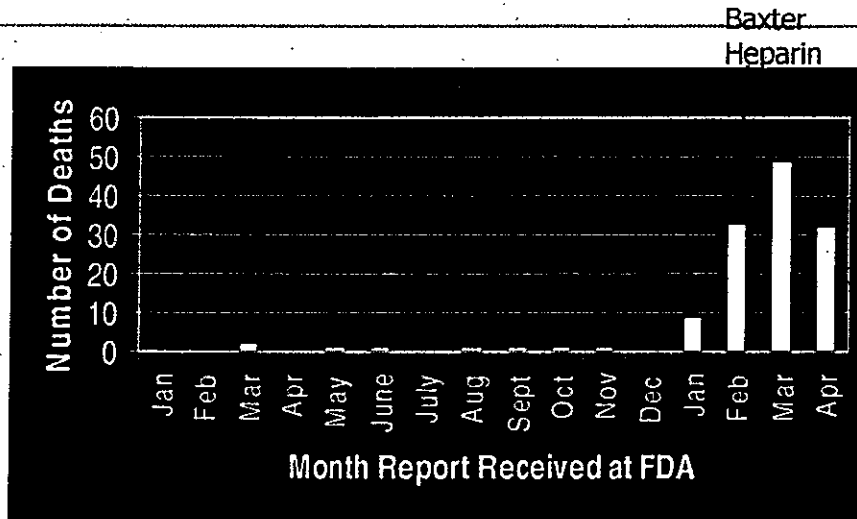
Baxter  
 Heparin  
 Box all



\*SMQ+ means events that included one or more allergic and/or hypotensive symptom(s)

## Heparin-Associated Deaths by Month of Receipt at FDA: 2007-2008

Duplicates have been removed



\*SMQ+ means events that included one or more allergic and/or hypotensive symptom(s)

## Preliminary count of SMQ+\* AERS reports after heparin received

**1/1/08-3/31/08, including duplicates**

- Total 771 reports
- 97% from the United States
- 346 with serious outcome
- 81 with death outcome

\*SMQ+ is an algorithm that flagged reports that had one or more symptom(s) of hypotension, allergy, gastrointestinal symptoms.



## Top 10 Preferred Terms\* from 771 heparin-associated AERS reports, including duplicates

Preferred Term (PT)	Number of reports	% Total
Nausea	242	31.4
Hypotension	235	30.5
Dyspnea	163	21.1
Vomiting	153	19.8
Blood pressure decreased	150	19.5
Dizziness	117	15.2
Diarrhea	83	10.8
Headache	79	10.3
Abdominal pain	75	9.7
Flushing	72	9.3

\*Each report may be associated with more than one Preferred Term.

## Adverse Event Review

FDA Website: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm>  
Overview & 2/11/08 Public Health Advisory

- The serious adverse events include:
  - allergic or hypersensitivity-type reactions
  - nausea
  - vomiting
  - sweating
  - shortness of breath
  - severe hypotension requiring treatment.

*Baxter Press Release  
1:10,000*

- High doses (5000-50,000 units) given bolus
- Most events developed within minutes

○ FDAによるヘパリンナトリウム中の不純物検出法

Impurity Evaluation of Heparin Sodium by Capillary Electrophoresis

Instrument:	Hewlett Packard 3D-CE equipped with diode array detector or equivalent
Capillary:	Bare fused silica capillary, internal diameter 50 $\mu$ m 64.5cm-total length, 56cm-effective length
Column temp.:	25°C
Detection wavelength:	200nm (band width 10nm)
Polarity:	Negative
Voltage:	30 kV
Injection:	50 mbar pressure for 10 seconds
Filter:	Cellulose acetate membrane filters (0.22 $\mu$ m)
Separation Time:	15 minutes
Electrolyte:	36mM Phosphate buffer (pH 3.5): Transfer 1.0g of monobasic sodium phosphate, monohydrate to a beaker and add 195mL of Milli-Q water. Adjust pH with phosphoric acid to pH 3.5. Transfer the solution into 200 mL volumetric flask and dilute to the volume with Milli-Q water. Filter the buffer with a membrane filter. It recommended to degas buffer before use.
Test solution:	Prepare a Heparin sample concentration of approximately 10 mg/mL in Milli-Q water. Filter the sample solution.  Between each sample run, flush the capillary for 2 min. with filtered Milli-Q water and 2 min. with filtered electrolyte. Introduce the sample onto the capillary by hydrodynamic injection.
Specification:	The electropherogram of test solution does not exhibit a sharp distinguishable peak in front of the main heparin peak. The migration time of heparin in the test solution is about 5.7 min. See attached for examples.

Reference:

1. Private communication, Baxter study number 41010
2. R.P. Patel, C. Narkowica, J.P. Hutchinson, E.F. Hilder, G.A. Jacobson, A simple CE method for the rapid separation and determination of intact low molecular weight and unfractionated heparins, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 46 (2008) 30-35

Figure 1: Electropherogram of a sample with an extra peak ("Fail")

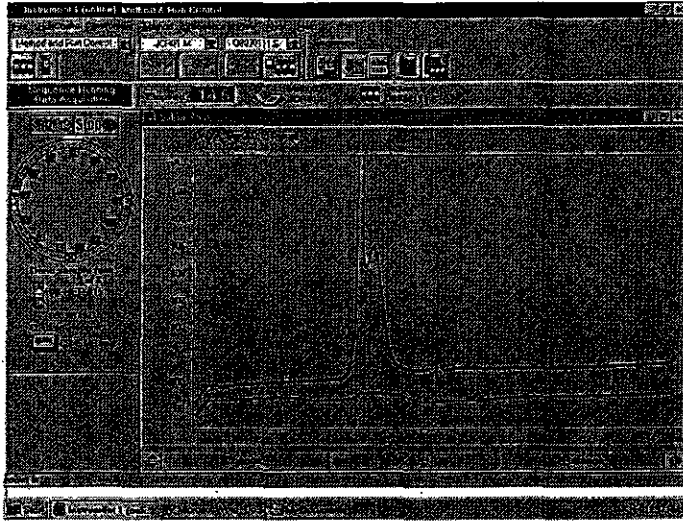
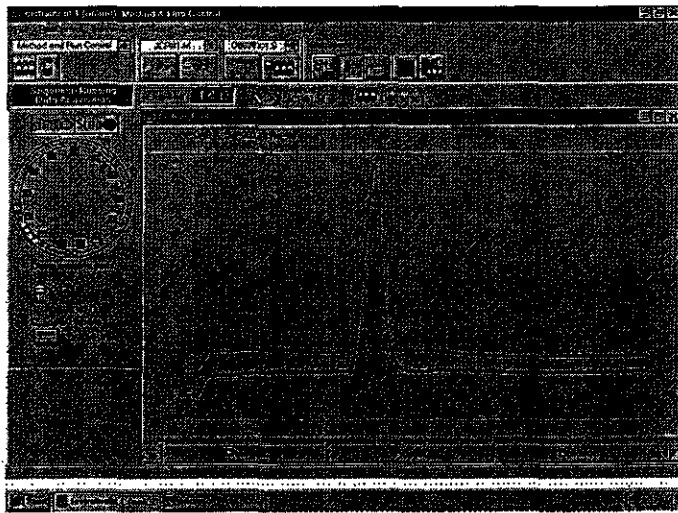


Figure 2: Electropherogram of control sample ("Pass")



## Impurity Evaluation of Heparin Sodium by $^1\text{H-NMR}$ Spectroscopy

### *Instrument:*

500 MHz NMR, less than 500MHz can be used if appropriately qualified material shows good separation between the N-acetyl protons of over sulfated chondroitin sulfate, dermatan sulfate and heparin sodium

### *Reagents:*

Solvent:  $\text{D}_2\text{O}$  (Deuterated water)

Internal reference standard: TSP (tri-methyl-silyl propionate, sodium salt) to be referenced at 0.00 ppm.

### *Preparation of Test solutions:*

Weigh between 10 and 40 mg of heparin sodium into a 5 mm NMR tube and dissolve in 0.6 ml of  $\text{D}_2\text{O}$  spiked with 0.05 to 0.10% by weight TSP. Sample may require several minutes of constant agitation to dissolve.

### *$^1\text{H-NMR}$ analysis:*

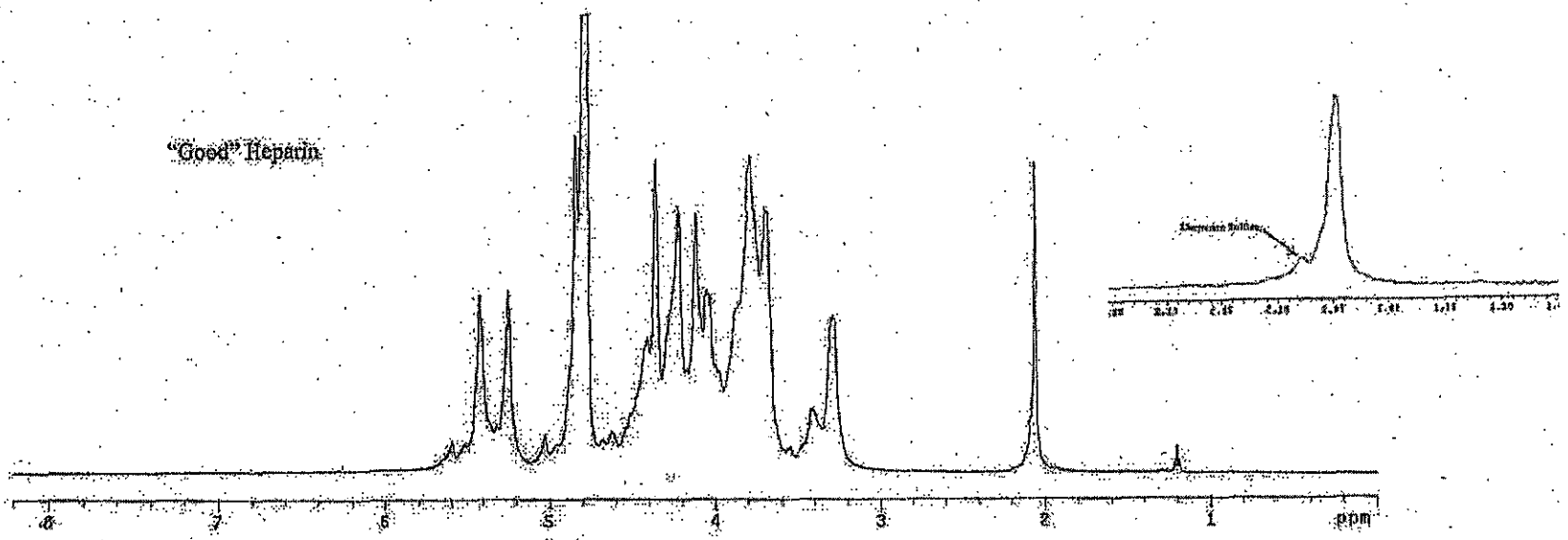
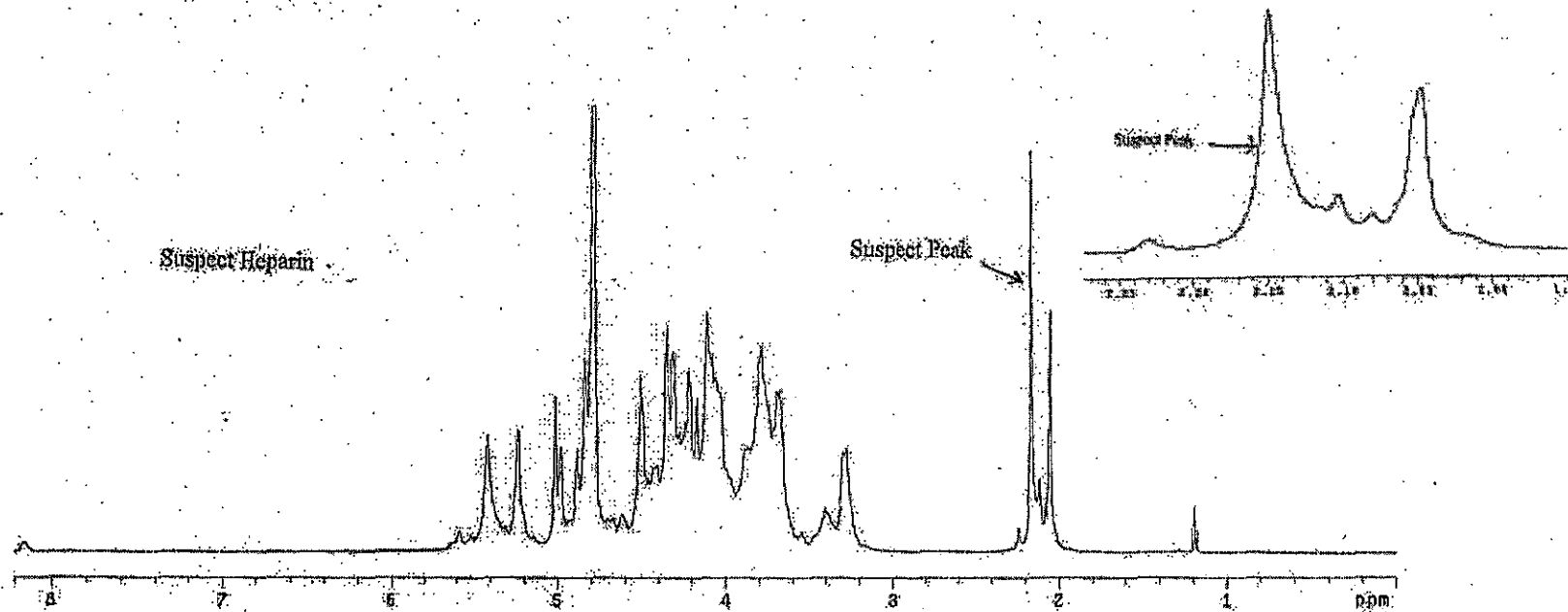
Collect  $^1\text{H-NMR}$  spectrum on a 500 MHz NMR instrument.

Spectral parameters should include no less than 16 transients, 90 degree pulse width, acquisition time of at least one second, time between transients of 20 seconds and a spectral window of 8000 hz. The number of transients should be adjusted until the signal-to-noise is at least 200/1 in the region near 2 ppm.

The sample should be run at 25 °C.

### *Criteria:*

The N-acetyl protons of heparin should show a single peak at 2.04 ppm ( $\pm 0.02\text{ppm}$ ). A small dermatan sulfate peak, corresponding to N-acetyl protons of dermatan sulfate, may show near 2.08 ppm. **No peak should be visible at  $2.15 \pm 0.02$  ppm.**



## 諸外国におけるヘパリンナトリウム製剤に係る主な対応

項目	米国	カナダ	オーストラリア	ドイツ・フランス・イタリア
自主回収の状況 (回収理由)	○米 Baxter 社製 全ロット (副作用の急増) ○米 B.Braun Medical 社 一部ロット (ヘパリン様物質の混入) ○米 Covidien 社製 一部ロット (ヘパリン様物質の混入)	○B.Braun Medical 社製 一部ロット (ヘパリン様物質の混入)	○豪 AstraZeneca 社製 一部ロット (ヘパリン様物質の混入)	○独 Rotexamedica 社製 一部ロット (副作用の急増) 一部ロット (ヘパリン様物質の混入) ○伊 Opocrin 社製 一部ロット (ヘパリン様物質の混入)
副作用の状況	○2007年末以降、副作用報告の増加が認められた2008年3月以降、その件数は減少。 ○米 B.Braun Medical 社及び Covidien 社製ヘパリン製剤について、副作用報告の増加は認められていない。	○副作用報告の増加は認められていない。	○副作用報告の増加は認められていない。	○独 Rotexamedica 社製の数ロットのヘパリンナトリウム製剤についてについて、副作用報告の増加が認められた。(ドイツ) ○副作用報告の増加は認められていない。(仏・伊)
品質検査に関する状況	全てのヘパリン原薬の検査	全てのヘパリン原薬の検査	全てのヘパリン原薬の検査	全てのヘパリン原薬の検査
出典	<a href="http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm">http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm</a>	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_49_e.html">http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_49_e.html</a> (3/20) <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_52_e.html">http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_52_e.html</a> (3/27) <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2008/heparin_nth-aah_e.html">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2008/heparin_nth-aah_e.html</a>	Urgent safety advisory on use of Heparin Products(4/7 更新) <a href="http://www.tga.gov.au/alerts/medicines/heparin.htm">http://www.tga.gov.au/alerts/medicines/heparin.htm</a>	3/12, 14 Rapid Alert Notification 3/7 WHO Informaion Exchange System Alert No.118

注) 低分子ヘパリンについては、仏 Sanofi-Aventis 社製のエノキサパリン製剤の一部ロットについて、ヘパリン様物質の混入による自主回収あり。

## 平成19年度のヘパリンナトリウム製剤等におけるアレルギー等の副作用について

### 1. 薬事法に基づく副作用報告の状況

	平成19年度のアレルギー等の副作用報告数（症例）				合計
	H19年4月～6月	H19年7月～9月	H19年10月～12月	H20年1月～3月	
ヘパリンナトリウム	2	2	0	1	5
ヘパリンカルシウム	0	0	0	0	0
ダルテパリンナトリウム	0	0	0	0	0
パルナパリンナトリウム	0	0	0	1	1
レビパリンナトリウム	1	0	0	1	2
エノキサパリンナトリウム	—	—	—	—	—
合計	3	2	0	3	8

注) ○ 死亡例はない

○ 報告された副作用名は、ショック、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、血圧低下及び血管浮腫。

### 2. 平成20年3月10日付け厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課、安全対策課 事務連絡「ヘパリンナトリウム製剤等の品質の確保の徹底等について」等に基づく安全性に関する調査の結果について

ヘパリンナトリウム製剤、低分子ヘパリン製剤等の製造販売業者による平成19年度のアレルギー等の副作用の発現状況に関する聞き取り調査結果について、当該製品を使用したことによると思われるアレルギー等の副作用が増加していることが確認された施設はなかった。